

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

REC'D 28 JUN 2005

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

PCT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 039PCT 1683	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/13008	Internationales Anmeldedatum (<i>Tag/Monat/Jahr</i>) 20.11.2003	Prioritätsdatum (<i>Tag/Monat/Jahr</i>) 24.03.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/7072		
Anmelder RESPROTECT GMBH		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
 - I Grundlage des Bescheids
 - II Priorität
 - III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
 - IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
 - V Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
 - VI Bestimmte angeführte Unterlagen
 - VII Bestimmte Mängel der Internationalen Anmeldung
 - VIII Bestimmte Bemerkungen zur Internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 28.04.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 29.06.2005
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Bonzano, C Tel. +31 70 340-2202

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/13008

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-13 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-7 eingegangen am 13.10.2004 mit Schreiben vom 08.10.2004

Zeichnungen, Blätter

1/6-6/6 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/13008

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).
(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:
- die gesamte internationale Anmeldung,
 Ansprüche Nr. 1-5,7 (teilweise)
- Begründung:
- Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-5,7 (teilweise) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
 Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
Neuheit (N) Ja: Ansprüche 1-7
Nein: Ansprüche -
- Erfinderische Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche 1-7
Nein: Ansprüche -
- Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche: 1-7
Nein: Ansprüche: -

2. Unterlagen und Erklärungen:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/13008

siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Für Aspekte der Erfindung, die kein Gegenstand des Recherchenberichts sind, wird kein internationaler vorläufiger Prüfungsbericht erstellt.

1. Die geltenden Patentansprüche 1-5,7 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann: Schutzformen und Prodrugs von BVDU.

Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. In diesem internationalen vorläufigen Prüfungsbericht werden folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D) genannt (zitierte Stellen bitte dem Recherchenbericht entnehmen):

- D1: WO 01/07088 A (SHEPARD H MICHAEL; NEWBIOTICS INC (US)) 1. Februar 2001 (2001-02-01)
- D2: WO 96/23506 A (FAHRIG RUDOLF; FRAUNHOFER GES FORSCHUNG (DE); STEINKAMP ZUCHT ANGE) 8. August 1996 (1996-08-08)
- D3: CLERCQ DE E: "POTENTIAL OF BROMOVINYLDEOXYURIDINE IN ANTICANCER CHEMOTHERAPY" ANTICANCER RESEARCH, HELENIC ANTICANCER INSTITUTE, ATHENS,, GR, Bd. 6, Nr. 4, Juli 1986 (1986-07), Seiten 549-557, XP001070144 ISSN: 0250-7005
- D4: FAHRIG, RUDOLF ET AL: "Prevention of adriamycin-induced mdr1 gene amplification and expression i mouse leukemia cells by simultaneous treatment with the anti-recombinogen bromovinyldeoxyuridine" ANTI-CANCER DRUG DESIGN (2001), VOLUME DATE 2000, 15(5), 307-312 , XP008030116
- D5: BALZARINI J ET AL: "INCREASED SENSITIVITY OF THYMIDINE KINASE-DEFICIENT (TK-) TUMOR CELL LINES TO THE CELL GROWTH INHIBITORY EFFECTS OF (E)-5-(2-BROMOVINYL)-2'-DEOXYURIDINE (BVDU)

AND RELATED COMPOUNDS" ANTICANCER RESEARCH, HELENIC ANTICANCER INSTITUTE, ATHENS,, GR, Bd. 6, Nr. 5, 1986, Seiten 1077-1084, XP008030090 ISSN: 0250-7005

- D6: IIGO M ET AL: "EFFECT OF (E)-5-(2-BROMOVINYL)-2'-DEOXYURIDINE ON LIFE-SPAN AND 5-FLUOROURACIL METABOLISM IN MICE WITH HEPATIC METASTASES" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, Bd. 26, Nr. 10, 1990, Seiten 1089-1092, XP008030091 ISSN: 0959-8049
- D7: DEGREVE, B. ET AL: "Selection of HSV-1 TK gene-transfected murine mammary carcinoma cells resistant to (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU and ganciclovir (GCV)" GENE THERAPY (2000), 7(18), 1543-1552 , XP001190852

2. Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass sich die vorliegende Stellungnahme der Prüfungsabteilung nur auf Aspekte bezieht, die Gegenstand des internationalen Recherchenberichtes sind (Aspekte die sich auf die Verbindung BVDU und den Prodrug in Anspruch 6 beziehen).

3. Die Änderungen, welche am 8.10.2004 eingereicht wurden, erfüllen die Anforderungen des Artikels 19(2) und 34(2)b PCT: als Basis für den neuen Anspruch 1 dienen die vorherigen Ansprüche 10 und 1, sowie die Offenbarungen auf Seite 4, Absatz 5 und Seite 5, Zeile 26-28.

Neuheit

Ansprüche 1-7 sind neu unter Artikel 33(2) PCT.

4.1 D1 beschreibt die Verwendung von BVDU oder eines Prodrugs von BVDU zusammen mit Fluoropyrimidinen oder Tomudex zur Behandlung von neoplastischen Zellen: siehe D1, Seite 15-16 (worin eine bevorzugte Verabreichung des BVDU mit 5-FU offenbart wird): "this invention provides the methods described, wherein an effective amount of another agent is coadministered with the substrate drug (BVDU) of this invention".

Und siehe Tabelle 4, Seite 73, wo NB1011, das Prodrug von BVDU, einen hohen IC50-Wert aufweist, welche die Abwesenheit einer antineoplastischen Aktivität bedeutet.

D1 beschreibt aber auch die Aktivität von BVDU allein, ohne Zusätze, gegen Krebs, bzw. gegen 5-FU resistente Krebszellen: siehe D1, Seite 8 und Seite 12, Absatz 2. Aber solch eine Aktivität scheint immer in Verbindung mit der Verabreichung einer anderen antineoplastischen Zusammensetzung zu stehen. Ansprüche 1-7 sind daher im Hinblick auf D1 neu gemäss

Artikel 33(2) PCT.

4.2 Auch D2-D4 beschreiben die Aktivität von BVDU zusammen mit anderen antineoplastischen Verbindungen: die Anmelderin hat gezeigt, dass wenn, nach Durchführung einer Chemotherapie, BVDU allein verabreicht wird, das Zellwachstum mehr gehemmt wird, als wenn die Chemotherapie mit Zytostatika fortgeführt worden wäre.

Ansprüche 1-7 sind daher im Hinblick auf D2-D4 neu gemäss Artikel 33(2) PCT.

4.3 D5 beschreibt die Aktivität von BVDU und Prodrugs, allein, *in vitro* gegen Wachstum von Brustkrebszellen und Leukermiezellen: wenn die Verwendung einer Verbindung für die Behandlung einer Erkrankung bei einer bestimmten Gruppe von Individuen bekannt ist (hier Patienten die bereits eine Chemotherapie hatten), die Behandlung der gleichen Erkrankung mittels der gleichen Verbindung auch eine neue therapeutische Anwendung darstellt, vorausgesetzt, dass sie an einer anderen Gruppe von Individuen vorgenommen wird, die sich physiologisch oder pathologisch von der ersten Gruppe unterscheiden.

In diesem Fall, zeigt D5 nur eine Aktivität *in vitro*, während die vorliegende Anmeldung die Aktivität von BVDU nach durchgeföhrter Chemotherapie gegen Krebs (Hemmung von Chemoresistenz und Erhöhung der Chemosensitivität) beschreibt: siehe Seite 5, Zeile 31-35. Ansprüche 1-7 sind daher im Hinblick auf D5 neu gemäss Artikel 33(2) PCT.

Erfinderische Tätigkeit

5. Ansprüche 1-7 sind erfunderisch unter Artikel 33(3) PCT.

Ein Fachmann hätte keinerlei Veranlassung, einen Stoff, hier BVDU, nach der Chemotherapie zu verabreichen, da er aus der Offenbarung in D1 nicht erwarten könnte, dass BVDU selbst eine Aktivität hat, und dass BVDU solch eine Aktivität nach der Chemotherapie aufweist, und dass die Wirkung genauso ist, wenn die Chemotherapie fortgesetzt wurde. Nach D1 scheint BVDU keine Aktivität gegen Krebs zu haben.

RESprotect GmbH

039PCT 16

Patentansprüche

5

1. Verwendung von (E)-5-(2-Bromovinyl)-2'-deoxyuridin (BVDU), dessen Schutzformen, Salze und/oder Prodrugs zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verstärkung der apoptotischen Wirkung von Zytostatika nach Abschluss der Chemotherapie ohne die zusätzliche Gabe eines Zytostatikas.
2. Verwendung nach Anspruch 1,

15

dadurch gekennzeichnet, dass bei der Chemotherapie mindestens ein Zytostatikum in Verbindung mit BVDU, dessen Schutzformen, Salzen und/oder Prodrugs eingesetzt wird.

20

3. Verwendung nach Anspruch 2,

25

dadurch gekennzeichnet, dass bei der Chemotherapie über einen definierten Zeitraum steigende Dosen des Zytostatikums in Kombination mit BVDU, dessen Schutzformen, Salzen und/oder Prodrugs allein eingesetzt werden und im Anschluss an die Chemotherapie, d.h. in einer Erholungsphase, BVDU, dessen Schutzformen, Salze und/oder Prodrugs allein eingesetzt wird.

30

4. Verwendung nach Anspruch 3,

dadurch gekennzeichnet, dass die Dauer der Erholungsphase von 3 bis zu 10 Tagen beträgt.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 3 oder 4,

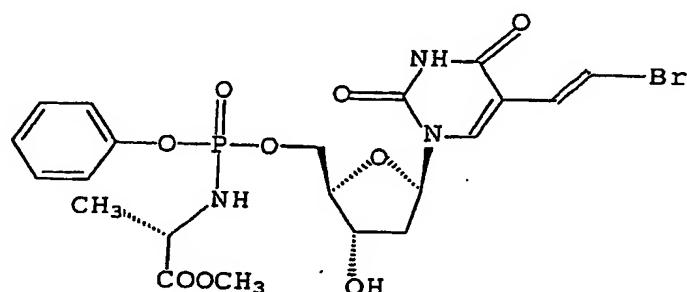
dadurch gekennzeichnet, dass die Dauer des Chemotherapiezyklus von 8 bis zu 30 Tagen beträgt.

5 6. Verwendung nach Anspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, dass als Prodrug von BVDU eine Verbindung der allgemeinen Formel I

10

15



eingesetzt wird.

20 7. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6,

dadurch gekennzeichnet, dass BVDU, dessen Schutzformen, Salze und/oder Prodrugs in einer Dosierung eingesetzt werden, die eine Blutkonzentration zwischen 0,02 und 50 µg/mL ermöglicht.